

# APORTES ACTUALES DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA PARA EL MANEJO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

*CONTEMPORARY ROLE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE MANAGEMENT OF PROSTATE CANCER*

DR. RODRIGO A. LEDEZMA (1)

(1) Profesor Asistente. Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Email: ra\_ledezma@uchile.cl

## RESUMEN

En este artículo de revisión se presentan los más recientes avances relacionados al uso clínico de la resonancia magnética (RM) en las diferentes etapas del Cáncer de Próstata (CaP). El objetivo es entregar una visión amplia basada en las más recientes recomendaciones internacionales sobre el uso de RM en el tamizaje, diagnóstico, etapificación y vigilancia del CaP. Es importante precisar que, a pesar de la abundante literatura relacionada con esta tecnología, existen pocos trabajos con evidencia nivel 1, por lo que su incorporación a la práctica clínica debe ser cautelosa. Con los niveles de desarrollo actual, la mayoría de la evidencia publicada no recomienda el uso de RM en el tamizaje, la etapificación y la vigilancia. Sin embargo, la RM aporta en la práctica clínica un detalle superlativo de la anatomía, siendo muy útil en el diagnóstico del CaP clínicamente significativo.

*Palabras clave:* Resonancia magnética, Cáncer de próstata, diagnóstico de imagen.

## SUMMARY

In this review we summarize the most updated evidence with regards to the clinical utility of magnetic resonance imaging (MRI) in the management of the different stages of prostate cancer (PCa). We aim to provide a comprehensive overview focused in the most current international recommendations for the use of MRI in screening, diagnosis,

staging and surveillance of PCa. Even though, there is a large body of evidence in the use of this technology, the presence of high quality data is scarce. Care must be taken when incorporating the MRI into practice due to the lack of Level 1 evidence in the different clinical scenarios that MRI may come to use. At this point of its development, the vast majority of the evidence does not support the recommendation of using MRI for screening, staging and surveillance. Notwithstanding, MRI offers to the clinician outstanding anatomic detail of the prostate, being useful in the diagnosis clinically significant PCa.

*Key words:* Magnetic resonance imaging, prostatic neoplasms, diagnostic imaging.

## INTRODUCCIÓN

El manejo del cáncer de próstata (CaP) es complejo debido a la dificultad en conocer con fiabilidad la etapificación y velocidad de progresión del mismo, siendo más frecuente el cáncer de próstata que no supondría relevancia clínica (cáncer indolente - latente - no significativo), que el cáncer de próstata agresivo, significativo, con riesgo de extensión y progresión. Esta distinta evolución y agresividad del CaP explica su elevada prevalencia (13%) a diferencia de la baja mortalidad (3%) como consecuencia del cáncer.

El primer paso en el manejo del CaP consiste en conocer el riesgo de presentar este cáncer significativo, y es ahí, donde en la última década la RM ha intentado posicionarse como

una herramienta confiable en la toma de decisiones para mejorar tanto la rentabilidad diagnóstica y en forma secundaria el manejo terapéutico. La mayor disponibilidad de equipamiento y la optimización en la resolución de las imágenes ha permitido redefinir el rol de la RM en diversas etapas de la enfermedad. En este artículo se describirán los más recientes avances logrados y las posibilidades futuras en el manejo del CaP en sus diferentes etapas.

## HISTORIA

Hasta hace unos años, no éramos capaces de realmente ver el CaP. La ecografía ha sido el método primario para evaluar la anatomía prostática desde su introducción en la década del 80, siendo utilizado inicialmente para detectar lesiones hipoeocoicas. Sin embargo, Hodge et al (1) demostraron que el rendimiento de la biopsia randomizada sistemática era superior comparado con los CaP detectados por muestreo de las zonas hipoeocoicas debido a que la mayoría de los CaP son isoecoicos. En consecuencia, se hizo evidente la necesidad de obtener imágenes optimizadas de la anatomía prostática. El uso de la RM aplicado a la próstata fue inicialmente descrito en 1983 con un equipo de 0.35 Tesla (2). Posteriormente a través de los años, los avances tecnológicos como los magnetos de mayor capacidad, los coils endorrectales y a la incorporación de secuencias complementarias han convertido a la RM en la modalidad de imágenes más promisoria en el estudio de anomalías de la próstata dada su alta resolución espacial como su excepcional contraste en tejidos blandos.

El estándar actual se denomina **Resonancia Multiparamétrica (RMp)** modalidad que combina detalles anatómicos con secuencias funcionales (3). La mayoría de los casos incluye una secuencia T2 asociada a secuencias funcionales como imágenes en difusión e imágenes contrastadas dinámicas.

## ASPECTOS TÉCNICOS

El aprendizaje colaborativo entre radiólogos y urólogos ha permitido protocolizar esta herramienta clínica a través del desarrollo de consensos que abordan aspectos relacionados al equipamiento, parámetros necesarios de evaluar y la forma de reportar los hallazgos. Estos han sido resumidos en una declaración de la Asociación Americana de Urología (3).

### 1. Equipamiento:

En relación a las especificaciones técnicas, la RMp puede ser obtenida con resonadores 1.5 o 3.0 Tesla (T) con o sin el uso de coil endorectal. En términos generales, los equipos 3.0 T otorgan el doble de relación señal/ruido comparado con los 1.5 T (3) lo cual se traduce en mejorías de la calidad de la imagen. Esto ha llevado a que la mayoría de los expertos en

el área recomiendan a favor de equipos 3.0 T para evaluar la anatomía de la próstata.

### 2. Parámetros

En lo que respecta a los parámetros a valorar, el radiólogo analiza imágenes tanto anatómicas como funcionales. Dentro de las anatómicas se incluyen secuencias T1 y T2. La secuencia en T2 es el parámetro anatómico más importante, permitiendo delinejar detalladamente el tejido prostático, especialmente en el plano axial. Esto no solo permite la localización espacial del tumor dentro de la glándula sino, además, evaluar el posible compromiso de la cápsula prostática, los haces neurovasculares, el estroma fibromuscular anterior y las vesículas seminales. En su valoración, se buscan zonas de hipointensidad dentro de la próstata. La secuencia anatómica en T1 es complementaria, usualmente utilizada para detectar hemorragia residual post-biopsia que puede confundirse con CaP en T2.

Las secuencias funcionales incluyen la difusión y la fase contrastada. En la difusión se evalúa el movimiento Browniano de las moléculas de agua, siendo un buen indicador de CaP ya que el movimiento libre de moléculas de agua está generalmente restringido dentro del tejido canceroso debido a su aumentada celularidad. La magnitud de la restricción de la difusión puede ser cuantificada a través del coeficiente aparente de difusión (CAD), el cual permite crear mapas de movilidad molecular. La segunda secuencia funcional es el realce dinámico con contraste que permite evaluar la vascularidad tumoral en T1, agregando valor en el diagnóstico de lesiones sospechosas.

### 3. Reporte

A principios de esta década se hizo evidente la necesidad de desarrollar un estándar común para la evaluación y el reporte de los hallazgos de RMp. En el año 2012 se publicó un consenso desarrollado por la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (4). Este consenso creó un sistema de reporte que se denominó PI-RADS, *Prostate Imaging and Reporting and Data System*. Inicialmente aceptado y difundido en Europa, fue actualizado a una segunda versión en 2014 (PI-RADS V2), cuyo objetivo primordial fue disminuir la variabilidad inter-observador (5). Una de las diferencias fundamentales entre ambos sistemas es el concepto de "secuencia dominante", reconociendo que la difusión es la secuencia más importante en la evaluación de la zona periférica y la secuencia en T2 es la más importante en la evaluación de la zona de transición. En la actualidad lo recomendado es el reporte en base al PI-RADS V2. En la tabla 1 se resumen las principales diferencias entre ambos sistemas. En lo medular, el sistema PI-RADS V2 otorga un puntaje dominante de acuerdo a la localización de la lesión. Para lesiones en la zona de transición, las alteraciones en T2 son dominantes (T-T). Para las lesiones en la zona periférica, las alteraciones en

**TABLA 1. Comparación de sistema PI-RADS (Prostate Imaging and Reporting and Data System) versión 1 versus versión 2**

<b>PI-RADS v1</b>	<b>PI-RADS v2</b>
Se sugiere un score sumatorio 3-15 para T2 + Difusión + FDC	Score de 1-5 en lesión dominante: Zona periférica: Difusión es dominante Zona de transición: T2 es dominante
FCD tiene igual rol con escala de 5 puntos	FDC tiene rol secundario (positivo o negativo)
Para Difusión: mapa CAD es mandatorio	Para Difusión: mapa CAD y imágenes de alto valor b ( $b > 1400$ ) son mandatorias
Espectroscopía puede ser incluida	Espectroscopía no es incluida
No se utiliza tamaño para T2 + Difusión	Tamaño ( $> 15$ mm) es usado en T2 y Difusión para separar PI-RADS 4 de 5.

FDC: fase dinámica contrastada; CAD: Coeficiente de difusión aparente.

la difusión son dominantes (P-D). Estas categorías se definen con los siguientes puntajes:

- **1. Muy bajo:** La presencia de CaP clínicamente significativo es muy improbable.
- **2. Bajo:** La presencia de CaP clínicamente significativo es improbable.
- **3. Indeterminado:** La presencia de CaP clínicamente significativo es equivoca.
- **4. Alta:** La presencia de CaP clínicamente significativo es probable.
- **5. Muy alta:** La presencia de CaP clínicamente significativo es muy probable.

Las guías actuales recomiendan el uso del sistema de reporte PI-RADS V2. Este sistema ha sido validado por diversas series en su capacidad de detección de CaP. Vargas et al recientemente evaluaron la certeza diagnóstica de PI-RADS V2 en 150 pacientes, usando como estándar de referencia la biopsia de la pieza quirúrgica de la prostatectomía radical. En este estudio, este sistema identificó 95% de los focos de CaP  $> 0.5$  mL.

En general, los expertos recomiendan realizar una biopsia en pacientes con PI-RADS  $\geq 3$  (3,5). Esto ha sido recientemente confirmado en un estudio del NIH, donde se confirma que la probabilidad de CaP es de un 25% para PI-RADS 3, 40% para PI-RADS 4 y 87% para PI-RADS 5 (6). Además, existe una correlación directa, a mayor PI-RADS, aumenta la aparición de CaP de mayor grado.

## USOS CLÍNICOS ACTUALES

### 1. Diagnóstico

#### 1.1 Estratificación de riesgo en pacientes antes de la biopsia

Hay algunas ventajas en obtener un RMp antes de la biopsia.

- 1) Mejorar la detección de CaP de alto grado,
- 2) Evitar la detección de enfermedad de bajo grado.

Existen 2 estudios en esta área del proceso diagnóstico. El estudio PROMIS (*Prostate MR Imaging Study*) y el estudio PRECISION (*PRostate Evaluation for Clinically Important disease: Sampling using Imaging Guidance or Not*).

El estudio PROMIS (7) fue diseñado para aportar evidencia nivel 1 sobre el valor de la RMp como un método de tamizaje en pacientes con sospecha de CaP para evitar la realización de una biopsia de próstata innecesaria. La sensibilidad para detectar CaP clínicamente significativo (CaPCS), definido como graduación de Gleason  $\geq 4+3$  o longitud de core comprometida  $\geq 6$  mm, fue casi el doble comparado con la biopsia obtenida por ultrasonido transrectal (93 versus 48%). En un estudio complementario de Faria et al, esta estrategia de RMp antes de la biopsia ha mostrado ser costo-efectiva en el diagnóstico del CaP-CS (8). Uno de los problemas de este estudio es que fue realizado en una era previa a la incorporación de biopsia por fusión. Esta es la pregunta que se desea contestar con el estudio PRECISION cuyos resultados aún no han sido publicados (NCT02380027).

#### 1.2 RM en pacientes con sospecha de CaP y biopsia previa negativa

La necesidad clínica de repetir una biopsia no es infrecuente. Se ha estimado que la tasa de falsos negativos de la primera biopsia es entre 30-34% (9). Esto tiene diversas implicaciones tanto para el paciente como para el médico tratante. El paciente habitualmente se enfrenta a la ansiedad que provoca mantener un APE elevado sin poder descartarse la presencia de un CaP. Por otro lado, una nueva biopsia expone al paciente a complicaciones como sepsis post biopsia que como urólogos nos enfrenta a un dilema.

Recientemente la Asociación Americana de Urología (*American Urological Association, AUA*) y la Sociedad de Radiología Abdominal (*Society of Abdominal Radiology, SAR*) elaboraron un documento de consenso respecto al rol de la RMp en pacientes

con biopsia de próstata previamente negativa para CaP (10). Dentro de las recomendaciones del consenso, se reconoce que la RMp debería ser recomendada antes de repetir una biopsia de próstata si se dispone de un resonador adecuado y radiólogos entrenados en interpretar las imágenes.

Es importante destacar que, a pesar de este error de muestreo, este es un grupo de pacientes que en general tiene un bajo riesgo de mortalidad por CaP. En el reciente estudio de Lewicki et al, solo un 1.1% de los pacientes con biopsia negativa murieron de CaP en una mediana de 13 años de seguimiento, sugiriendo que, tras una biopsia negativa, los hombres tienen un riesgo relativo bajo de muerte por CaP utilizando los métodos tradicionales de biopsia (11). Esto ha sido apreciado en forma similar en un estudio danés, que muestra que la mortalidad por CaP a 20 años de un paciente con biopsia negativa y APE bajo 10ng/mL es de 0.7%, cuestionando la repetición de la biopsia y la realización de otros estudios complementarios en este grupo de pacientes (12). Esto sugeriría que una primera biopsia negativa otorga información pronóstica muy relevante para los pacientes y por lo tanto, sería seguro seguir a estos pacientes a través de métodos no invasivos como la RMp.

## **2. Etapificación:**

### 2.1 Etapificación local

RMp es de utilidad también en la etapificación del CaP una vez que ha sido diagnosticado. Permite evaluar si estamos o no en presencia de un cáncer significativo, establecer la presencia/ausencia de compromiso extracapsular (CEC) o de las vesículas seminales. En estudio de Feng et al, la adición de la RMp a los nomogramas del MSKCC y de las tablas de Partin aumentó el área bajo la curva de ambos sistemas de predicción de CEC (13). Además, permite la evaluación del compromiso de las vesículas seminales, mejorando el valor predictivo negativo de las herramientas clínicas en un 10% (14), lo que permite planificar que alternativa terapéutica es la más recomendable en cada paciente. (3).

### 2.2 Biopsia fusión

La RMp puede ayudar como una guía para realizar una biopsia de la próstata. Esto se puede hacer de 3 maneras: fusión cognitiva, fusión dentro del equipo de RM o fusionada a través de un equipo especial de biopsia. En la fusión cognitiva, el urólogo toma muestras en zonas que se han visto sospechosas en RM, integrando cognitivamente la imagen que ha observado como sospechosa en la RMp con la imagen de ultrasonido que está realizando al momento de la biopsia. La segunda forma ocurre en el tubo de RM, generalmente obtenidas en regiones de interés que son las zonas sospechosas de CaP en la RMp. Esto es poco práctico ya que bloquea tiempo de uso del resonador. Por lo tanto, la forma más difundida y popular en la actualidad la utilización de equipos de biopsia con fusión (15).

La fusión de imágenes es el proceso que combina la información de 2 o más imágenes dentro de una sola. Esto llevado a la biopsia prostática, puede permitir la superposición de imágenes, como, por ejemplo, las almacenadas de la RMp en conjunto con el ultrasonido en tiempo real que se está realizando en el paciente sometido a una biopsia. A través de un software especial, las imágenes se superponen, creando una reconstrucción tridimensional en la cual se realiza la biopsia. Esto permite llevar la RMp electrónicamente a la sala de biopsia, permitiendo al urólogo una biopsia guiada con ultrasonido dirigida específicamente a zonas demarcadas previamente por el radiólogo denominadas, Regiones de Interés (16).

En comparación con la biopsia tradicional de 12 muestras, la biopsia por fusión detecta mayor grado de Gleason en un 32% de los pacientes (17) y al realizar la biopsia por fusión en las lesiones visible en RMp, permite detectar más CaPCS con la mitad de los cores que la biopsia tradicional siendo más eficiente (18). Sin embargo, es importante hacer notar que la biopsia sistemática no debe ser abandonada al realizar una biopsia fusión de la región de interés (ROI). En el estudio de la UCLA, la combinación de ambas permitió a detección de más CaPCS que cada una por separado, debido a en 1 de cada 8 (12%) pacientes con un RMp sin lesiones puede tener un CaPCS (19). Incluso en series clínicas en que se analizó la próstata completamente tras la cirugía en pacientes en quienes se obtuvo una RMp, en 28% de los casos un radiólogo experto en el área no identificó la zona con CaPCS (20). En otras palabras, una RMp negativa no permite evitar la biopsia con el nivel de desarrollo actual del área.

### 2.3 Etapificación a distancia

La RM convencional usualmente se puede utilizar para determinar el compromiso de linfonodos regionales en la pelvis. Sin embargo, en un metanálisis publicado por Hovels et al se muestra que el rendimiento es pobre, fallando la RM en hasta un 60% en detectar CaP metastásico a linfonodos, dado que la mayoría de las veces estos miden menos de 8mm (21). Se ha tratado de optimizar esto con la ayuda de la difusión, pero un estudio reciente reportó una sensibilidad del 36% (22). Una solución pareciera ser el uso de partículas ultrapequeñas superparamagnéticas de óxido de hierro (USPIO por sigla en inglés) como medio de contraste en RM. Las USPIO son captadas por los macrófagos en los linfonodos sanos, por lo que los linfonodos metastásicos no las captan al tener menos macrófagos. Esto ha sido preliminarmente evaluado en cáncer vesical con resultados promisorios (23). Sin embargo, la introducción del PET-CT PSMA ha cambiado el paradigma clínico del estudio de los linfonodos regionales en pacientes con CaP de alto riesgo (24) por lo que el uso de la RM tradicional en etapificación regional o el uso de RM con USPIO no parece ser parte del futuro. Sin embargo, un estudio reciente fase 1 alemán reporta que el PET-CT con PSMA en conjunto con RMp

permitirían con mayor exactitud etapificar el CaP (25) y probablemente esto se va a evaluar en una nueva tecnología híbrida de PET/RM.

En relación a la etapificación a distancia, en un reciente metanálisis, la sensibilidad de la RM en detectar metástasis óseas fue de un 96% con una especificidad del 98%. Aunque no se ha analizado en un estudio randomizado comparativamente con el cintigrama óseo, estos números son superiores, siendo en general la sensibilidad y especificidad del cintigrama óseo del 71% y 91% respectivamente. Basado en estos excelentes resultados, se ha planteado que RM podría ser una modalidad primaria que nos orientará a ayudar al paciente a decidir cuál es su mejor opción (26).

### **3. Otros usos diagnósticos**

#### **3.1 Detección de recurrencia**

RMp ha sido usada en pacientes sometidos a prostatectomía radical o radioterapia externa para evaluar la presencia de recurrencia local cuando se ha producido recidiva bioquímica. También sería de utilidad en el control y seguimiento de pacientes tratados con terapia focal del CaP (3). Sin embargo, en este grupo de pacientes, el PET-CT con PSMA también presenta mayor rendimiento con APE tan bajos como 0.5 ng/ml (24).

#### **3.2 Seguimiento vigilancia activa**

Cuando los pacientes son diagnosticados con un CaP de bajo riesgo, una de las alternativas terapéuticas es la vigilancia activa. Uno de los problemas de este tipo de manejo son las

biopsias seriadas, que corresponden a un componente crítico de esta alternativa de tratamiento. Si bien es cierto aún no existe un consenso claro, la AUA ha recomendado la RMp en estos pacientes al inicio como un método de categorización y predicción de un perfil de riesgo. Un estudio reciente de Felker et al notó que la RMp seriada en conjunto con la densidad de APE y la longitud de los cores comprometidos permiten predecir que pacientes manejados en vigilancia activa van a ser recatgorizados a grado de Gleason de mayor riesgo (27). Sin embargo, no es suficiente como herramienta única para seguir a estos enfermos y la biopsia debe permanecer como método primordial de seguimiento.

### **CONCLUSIONES**

El uso de la RM ha aumentado sustancialmente en el proceso diagnóstico del CaP. La RMp permite realizar una evaluación de riesgo previo a la biopsia, ayudando al urólogo a localizar cánceres ocultos, disminuir la detección de CaP insignificante y mejorar el rendimiento de la biopsia en la detección del CaPCS a través de la fusión de las imágenes con el equipo de biopsia. La utilidad clínica de la RMp parece ser evidente en pacientes que no han sido sometidos a biopsia, en pacientes que ya tienen una biopsia negativa y en pacientes con diagnóstico que son candidatos a vigilancia activa. Por lo tanto, la integración de la RM con los parámetros clínicos tradicionales y biomarcadores secundarios, podrían mejorar la estratificación de riesgo de los pacientes con CaP en un futuro próximo.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 149: 71.
2. Hricak H, Williams RD, Spring DB, et al. Am J Roentgenol 1983; 141: 1107.
3. Fulgham PF, Rukstalis DB, Turkbey IB et al. AUA Policy statement on the use of multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis, staging and management of prostate cancer. *J Urol* 2017; 198: 832.
4. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R et al. ESUR prostate MR guidelines 2012.
5. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging- Reporting and Data System: 2015, Version. *Eur Urol* 2016; 69: 16. *Eur Radiol*. 2012; 22:746-57.
6. Mehralivand S, Bednarova S, Shih JH et al. Prospective Evaluation of PI-RADS™ Version 2 Using the International Society of Urological Pathology Prostate Cancer Grade Group System. *J Urol*. 2017; 198:583-590.
7. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017;389: 815-822.
8. Faria R, Soares MO, Spackman E et al. Optimising the Diagnosis of Prostate Cancer in the Era of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Cost-effectiveness Analysis Based on the Prostate MR Imaging Study (PROMIS). *Eur Urol*. 2018;73:23-30.
9. Shinohara K, Nguyen H, Masic S. Management of an increasing prostate-specific antigen level after negative prostate biopsy. *Urol Clin North Am*. 2014;41:327-38.
10. Verma S, Rosenkrantz AB, Choyke P et al. Commentary regarding a recent collaborative consensus statement addressing prostate

- MRI and MRI-targeted biopsy in patients with a prior negative prostate biopsy. Abdom Radiol (NY). 2017;42:346-349.*
11. Lewicki P, Shoag J, Golombos DM et al. *Prognostic Significance of a Negative Prostate Biopsy: An Analysis of Subjects Enrolled in a Prostate Cancer Screening Trial. J Urol. 2017;197:1014-1019.*
  12. Klemann N, Roder MA, Helgstrand JT et al. *Risk of prostate cancer diagnosis and mortality in men with a benign initial transrectal ultrasound-guided biopsy set: a population-based study. Lancet Oncol. 2017;18:221-229*
  13. Feng TS, Sharif-Afshar AR, Wu J et al. *Multiparametric MRI Improves Accuracy of Clinical Nomograms for Predicting Extracapsular Extension of Prostate Cancer. Urology. 2015;86:332-7.*
  14. Soylu FN, Peng Y, Jiang Y et al. *Seminal vesicle invasion in prostate cancer: evaluation by using multiparametric endorectal MR imaging. Radiology 2013;267:797-806.*
  15. Sonn GA, Margolis DJ, Marks LS. *Target detection: magnetic resonance imaging-ultrasound fusion-guided prostate biopsy. Urol Oncol. 2014;32:903-11.*
  16. Stephenson SK, Chang EK, Marks LS. *Screening and detection advances in magnetic resonance image-guided prostate biopsy. Urol Clin North Am. 2014; 41:315-26.*
  17. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, et al. *Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. Eur Urol. 2013; 64:713-719.*
  18. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B et al. *Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. JAMA. 2015; 313:390-7.*
  19. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ et al. *Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. Cancer. 2016;122:884-92.*
  20. Le JD, Tan N, Shkolyar E et al. *Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. Eur Urol. 2015;67:569-76.*
  21. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM et al. *The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol. 2008;63:387-95.*
  22. Van den Bergh L, Lerut E, Haustermans K et al. *Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. Urol Oncol. 2015;33:109.*
  23. Birkhäuser FD, Studer UE, Froehlich JM et al. *Combined ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging facilitates detection of metastases in normal-sized pelvic lymph nodes of patients with bladder and prostate cancer. Eur Urol. 2013;64:953-60.*
  24. Chaloupka M, Herlemann A, D'Anastasi M. *68Gallium-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/Computed Tomography for Primary and Secondary Staging in Prostate Cancer. Urol Clin North Am. 2017 Nov;44(4):557-563.*
  25. Rhee H, Thomas P, Shepherd B et al. *Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography May Improve the Diagnostic Accuracy of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Localized Prostate Cancer. J Urol. 2016;196: 1261-7.*
  26. Woo S, Suh CH, Kim SY et al. *Diagnostic Performance of Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Bone Metastasis in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2018; 73:81-91.*
  27. Felker ER, Wu, Natarajan S et al. *Serial Magnetic Resonance Imaging in Active Surveillance of Prostate Cancer: Incremental Value. J Urol. 2016;195:1421-7.*